ノバルティス、atrasentanの第III相試験で臨床的に意義のある蛋白尿減少を示す。IgA腎症（IgAN）のポートフォリオにさらなる前進を

Jun 11, 2024

プレスリリース

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2024年5月25日（現地時間）に発表したものを日本語に翻訳（要約）したもので、参考資料として提供するものです。資料の内容および解釈については、英語が優先されます。英語版は、https://www.novartis.comをご参照下さい。

- ALIGN試験において、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬による支持療法に上乗せでatrasentanを投与した場合、支持療法に加えてプラセボを投与した場合と比較して、投与36週時点で統計的に有意である36.1%の蛋白尿（尿中蛋白）減少を示した[1]
- エンド
  セリンA（ET
  A）受容体の活性化は、Ig
  A腎症における蛋白尿増加の一因となる[2,3,4,5]
  。Atrasentanは強力で選択的なETA受容体拮抗薬であり、幅広い患者集団に対して蛋白尿を持続的に減少させ、腎機能を維持させる可能性がある[1]
- IgA腎症は進行する異質性が高い（heterogenous）希少腎疾患であり、有効な標的療法を必要としている[6,7]
  。持続性蛋白尿（1g/日以上）を有する患者の最大30%が10年以内に腎不全に進行する[8]
- ノバルティスは、希少腎疾患のポートフォリオを通じ、IgA腎症の進行を遅らせる様々な作用機序を有する複数の治療選択肢の探索に取り組んでいる。

2024年5月25日、スイス・バーゼル発
―ノバルティスは本日、IgA腎症患者を対象とする選択的経口エンドセリンA（ETA）受容体拮抗薬であるatrasen
tanの第III相ALIGN試験で事

前に規定した中間解析の結果を発表しました[1]
。支持療法（レニン・アンジオテンシン系［RAS］阻害薬の最大耐量および安定用量）に加えてatrasentanを投与された患者では、支持療法に加えてプラセボを投与された患者と比較して、36週時点で蛋白尿（24時間畜尿による尿蛋白／
クレアチニン比［UPCR］で
評価）が36.1%減少しました（p<0.0001）[1]。この結果は、欧州腎臓学会（ERA）学術集会のlate-breaking clinical trial
sessionで発表されました[1]
。本試験では、atrasentanが過去に報告されたデータと同様の良好な安全性プロファイルを有することも示されました[1,9]。

蛋白尿の減少は腎不全への進行抑制と相関する代替マーカーとして認識されており、海外規制当局による
迅速承認をサ
ポートするIgA腎症の臨床
試験における評価項目として使用されています[10]
。AtrasentanのIgA腎症に対する米国食品医薬品局（FDA）への承認申請は、2024年前半を予定しています。

IgA腎症財団の理事兼共同設立者のBonnie Schneiderは、以下のように述べています。「IgA腎症患者とその家族にとって、この疾患は身体だけでなく精神にも重大な影響を及ぼすことがあります。20年前に息子のEddieがIgA腎症と診断された時、FDAに承認されたIgA腎症の治療薬はありませんでした。そのことはIgA腎症と診断されたことと同じくらい衝撃的でした。なぜならば、この疾患をどう治療すればよいか全く分からず、絶望的な思いをしたからです。この疾患は人によって影響が異なり、ある人には効く治療が別の人には効かない場合があります。私たちは、さまざまな治療法の研究が進められていることを嬉しく思っており、患者個々のニーズに合った選択肢を持てるようになる将来を楽しみにしています。」

ALIGN試験は
盲検下で継続されている
ため、限られた中間解析結果しか発表できません[11,12]
。主な副次評価項目である136週時点の推算糸球体濾過量（eGFR）のベースラインからの変化量および探索的コホートにおいて基礎治療としてSGLT2（ナトリウム-グルコース共輸送体2）阻害薬の投与を受けた患者集団での結果を含む最終解析は2026年に実施予定です[11,12]。

University Medical Center Groningen、Department of Clinical Pharmacy and Pharmacologyの臨床試験および個別化医療の教授であり、ALIGN試験の盲検下治験運営委員会委員長のHiddo Heerspink教授は、以下のように述べています。「ETA受容体の活性化は、通常IgA腎症の最初の臨床徴候のひとつである蛋白尿を引き起こします。蛋白尿が持続する患者は予後が悪く、腎不全に進行する可能性が高いです。治療の経過全体にわたって、IgA腎症患者の助けとなる標的治療の選択肢が必要です。ALIGN試験の結果は、atrasentanが蛋白尿を有意に減少させること、また、承認された場合、IgA腎症患者にとって現在の支持療法にシームレスに追加できる新たな基礎治療となる可能性を示しています。」

ノバルティスの循環器・腎臓・代謝でデベロップメントユニットのグローバルヘッドであるDavid Soergel, M.D.は、以下のように述べています。「Atrasentanは、この複雑な疾患を抱える多くの人々のためにIgA腎症の治療法を変革する一助となる可能性を秘めています。複数製品で構成される当社のIgA腎症ポートフォリオは、さまざまな作用機序を持ち、疾患の異なる要因に対処することで幅広い異質な患者集団のニーズに対応することを目指しています。これにより、この治療領域における患者ケアの改善を最終目標としています。」

当社はまた、希少疾患ポートフォリオ全体にわたって新たなデータをERAで発表しています。その内容は、C3腎症に対するイプタコパンの第III相APPEAR-C3G試験の6ヵ月時点のデータ、C3腎症に対するイプタコパンの第II相継続試験の33ヵ月時点の長期有効性・安全性データ、IgA腎症に対する治験薬zigakibartの1年間の第I/II相試験データ、C3腎症および非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）に対するリアルワールド試験のデータなどです[13,14,15]。

ALIGN試験について

ALIGN試験（NCT04573478）は、腎機能低下が進行するリスクのあるIgA腎症患者を対象として、atrasentanの有効性および安全性をプラセボと比較する、国際共同、無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照の第III相試験です[11,12]
。RAS阻害薬による至適治療にもかかわらず、ベースラインの総蛋白尿が1g/日以上で、生検でIgA腎症と確定診断された患者340名が、約2.5年間（132週間）にわたりatrasentan（0.75 mg）またはプ
ラセボを1日1回経口投与する
コホートに無作為に割り付けられました[11,12]
。患者は、支持療法として最大耐量かつ安定用量のRAS阻害薬の投与を継続して受けます（RAS阻害薬に対する忍容性が良好でない場合を除く）[11,12]
。また、安定用量のSGLT2阻害薬を12週間以上に投与されている患者64名も追加コホートとして登録されています[11,12]。

本治験の主要有効性評価項目は、24時間畜尿によるUPCRで評価した蛋白尿のベースラインから36週時点までの変化です[11,12]
。副次的および探索的目的には、eGFRで評価するベースラインから136週時点までの腎機能の変化、ならびに安全性および忍容性の評価が含まれています[11,12]。

Atrasentanについて

Atrasentanは、強力で選択的な経口ETA受容体拮抗薬です。現在、IgA腎症に対する治療薬としては第III
相開発段
階にあり、その他
の希少腎疾患に対する治療薬として
は開発初期段階にあります[1,11,12,16]
。ETA受容体の活性化はIgA腎症における腎障害、線維化、および腎機能喪失と関連する蛋白尿の増加に寄与しています[2,3,4,5]
。Atrasentanは、幅広い患者集団において持続性蛋白尿を減少させ、腎機能を保持するために現在の支持療法に追加で使用される可能性をもってい
ます[1]
。前臨床モデルでは、atrasentanがIgA腎症において炎症および線維化を軽減させる可能性も示唆されています[17,18,19,20]。

IgA腎症について

IgA腎症は進行する異質性が高い希少腎疾患です6。毎年、全世界で100万人あたり約25人が新たにIgA腎症と診断されています[21]。

高い蛋白尿（1
g/

日以
上）が持
続するIgA腎症患
者の最大30%で、10年以内に腎不
全に進行する可能性があります[8]
。I
gA腎
症には、腎不全への進行を遅らせる、または防ぐことができる有効な標的療法が必要です[6,7,22]。

希少腎疾患におけるノバルティスの取り組み

ノバルティスの腎臓病学における歩みは40年以上前に始まり、シクロスポリンの開発および導入により移植と免疫抑制の分野を再構築する一助となりました。当社は、腎疾患と共に生きる患者の生活を一変させるという大志を今も抱き続けています。

当社のポートフォリオを通じて私たちは、IgA腎症、C3腎症、aHUS、免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）、ループス腎炎（LN）などの希少疾患を抱える人々が直面しているアンメットニーズに対処するための潜在的な治療選択肢を探索しています。これらの疾患の根本原因を標的とする革新的な治療選択肢は、腎機能の保持、透析や移植を必要としない生存期間の延長に役立つ可能性があります。

IgA腎症は多様な臨床症
状、表現型および進行速度を呈する異質性疾患
です[6]
。ノバルティスはatrasentanに加え、作用機序が大きく異なる抗APRILモノクローナル抗体の皮下投与治験薬zigakibartの開
発も進めており、現在は第III相の開発段階に
あります[23]
。IgA腎症パイプラインを通じて当社は、腎臓病患者の生活を改善し、生存期間を延長する革新的な医薬品ポートフォリオの構築に取り組んでいます。

免責事項

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご了承ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けておりますForm20-Fをご参照ください。

ノバルティスについて

ノバルティスは、革新的医薬品の研究、開発、製造、販売を行うグローバル製薬企業です。ノバルティスは、患者さん、医療従事者、社会全体と共に病に向き合い、人びとがより充実した健やかな毎日が過ごせるため「医薬の未来を描く (Reimagining Medicine)」ことを追求しています。ノバルティスの医薬品は、世界中で2.5億人の患者さんに届けられています。詳細はホームページをご覧ください。https://www.novartis.com
ノバルティスのソーシャルメディアもご覧ください。 Facebook LinkedIn X/Twitter Instagram

以上

参考文献

1. Heerspink HJL, Jardine M, Kohan D, et al. ALIGN Phase 3 Primary Endpoint Analysis: Atrasentan Shows Significant Reduction in Proteinuria in Patients with IgA Nephropathy. Presented at European Renal Association (ERA) Congress; May 25, 2024; Stockholm, Sweden.
2. Tycová I, Hrubá P, Maixnerová D, et al. Molecular Profiling in IgA Nephropathy and Focal and Segmental Glomerulosclerosis. Physiol Res. 2018;67(1):93-105. doi:10.33549/physiolres.933670
3. Lehrke I, Waldherr R, Ritz E, Wagner J. Renal Endothelin-1 and Endothelin Receptor Type B Expression in Glomerular Diseases with Proteinuria. J Am Soc Nephrol. 2001;12(11):2321-2329. doi:10.1681/ASN.V12112321
4. Zanatta CM, Veronese FV, Loreto Mda S, et al. Endothelin-1 and Endothelin A Receptor Immunoreactivity is Increased in Patients with Diabetic Nephropathy. Ren Fail. 2012;34(3):308-315. doi:10.3109/0886022X.2011.647301
5. Kohan DE, Barton M. Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2014;86(5):896-904. doi:10.1038/ki.2014.143
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021
7. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An Update on the Pathogenesis and Treatment of IgA Nephropathy. Kidney Int. 2012;81(9):833-843. doi:10.1038/ki.2011.501
8. Reich HN, Troyanov SAA, Scholey JW, Cattran DC. Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2007;18(12):3177-3183. doi:10.1681/ASN.2007050526
9. Kim SG, Inker LA, Packham DK, et al. WCN23-1126 Atrasentan for the Treatment of IgA Nephropathy: Interim Results of the AFFINITY Study. Kidney Int Rep. 2023;8(9):1902. doi:10.1016/j.ekir.2023.02.1088
10. Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(3):469-481. doi:10.2215/CJN.08600718
11. ClinicalTrials.gov. NCT04573478. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy at Risk of Progressive Loss of Renal Function (ALIGN). Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04573478. Accessed May 2024.
12. Lambers Heerspink H, Jardine M, Kohan DE, et al. WCN23-1085 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy – The ALIGN Study. Kidney Int Rep. 2023;8(3):S279-S280. doi:10.1016/j.ekir.2023.02.630.
13. Kavanagh D, Bomback A, Vivarelli M, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients with C3 Glomerulopathy: Results from the Phase 3 APPEAR-C3G Trial. Presented at European Renal Association (ERA) Congress; May 25, 2024; Stockholm, Sweden.
14. Nester CM, Eisenberger U, Karras A, et al. Update to the Long-Term Safety and Efficacy of Iptacopan in C3G: 33-Month Extension Study Data from Patients Enrolled in a Phase 2 Study. Presented at European Renal Association (ERA) Congress; May 25, 2024; Stockholm, Sweden.
15. Barratt J, Kooienga L, Agha I, et al. One Year of Zigakibart Treatment Shows Clinically Meaningful Proteinuria Reduction and Good Tolerability in a Phase 1/2 Study of IgA Nephropathy. Presented at European Renal Association (ERA) Congress; May 25, 2024; Stockholm, Sweden.
16. ClinicalTrials.gov. NCT04573920. A Phase 2, Open-Label, Basket Study of Atrasentan in

Patients with Proteinuric Glomerular Diseases (AFFINITY). Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04573920. Accessed May 2024.
17. Sasser JM, Sullivan JC, Hobbs JL, et al. Endothelin A Receptor Blockade Reduces Diabetic Renal Injury via an Anti-Inflammatory Mechanism. J Am Soc Nephrol. 2007;18(1):143-154. doi:10.1681/ASN.2006030208
18. Olson E, McConnell M, Ragan S, et al. MO264: Selective Endothelin A Receptor Antagonist Atrasentan Attenuates Mesangial Cell Injury, Proteinuria and Intra-Renal Proliferative, Inflammatory and Fibrotic Transcriptional Networks in a Rat Model of Mesangioproliferative Glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2022;37:S3. doi:10.1093/ndt/gfac067.063
19. Cox J, Gunawan M, Wu J, et al. A Central Role of Endothelin A Receptor Activation in Mesangial Cell – Podocyte Crosstalk in IgA Nephropathy and Other Mesangio-Proliferative Glomerulopathies. Glomerular Dis. 2022;2(Suppl 1):1-78. doi:10.1159/000525410
20. King A, Oballa R, Gunawan M, et al. POS-378 Selective ETA Antagonist Atrasentan, Rapidly Reduces Albuminuria and Downregulates Intra-Renal Pro-Inflammatory and Pro-Fibrotic Transcriptional Networks in the gddY Mouse Model of Spontaneous IgA Nephropathy. Kidney Int Rep. 2021;6(4):S164. doi:10.1016/j.ekir.2021.03.396
21. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The Incidence of Primary Glomerulonephritis Worldwide: A Systematic Review of the Literature. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(2):414-430. doi:10.1093/ndt/gfq665
22. Xie J, Kiryluk K, Wang W, et al. Predicting Progression of IgA Nephropathy: New Clinical Progression Risk Score. PLoS ONE. 2012;7(6):e38904. doi:10.1371/journal.pone.0038904
23. Novartis. Novartis completes acquisition of Chinook Therapeutics. Available from: https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-completes-acquisition-chinook-therapeutics. Accessed May 2024.

印刷するには以下の印刷ボタンをクリックし、次のページで右クリックの上、メニューの「印刷」を選択してください。
また、この文章は印刷ページにも表示されます。

Source URL: *https://prod1.novartis.com/jp-ja/news/media-releases/prkk202240611-1*

List of links present in page

- https://prod1.novartis.com/jp-ja/jp-ja/news/media-releases/prkk202240611-1
- https://www.novartis.com/
- https://www.facebook.com/novartis/
- https://jp.linkedin.com/company/novartis?trk=public_profile_experience-item_profile-section-card_image-click
- https://twitter.com/Novartis
- https://www.instagram.com/accounts/login/?next=https%3A//www.instagram.com/novartis/%3Fnext%3D%252Fpmineiro%252F%26hl%3Dja
- https://clinicaltrials.gov/study/NCT04573478
- https://clinicaltrials.gov/study/NCT04573920
- https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-completes-acquisition-chinook-therapeutics